

Szteroid-21-hidroxiláz-deficientia, a congenitalis adrenalis hyperplasia leggyakoribb oka

Doleschall Márton dr.^{1,*} ■ Török Dóra dr.^{3,*} ■ Mészáros Katalin dr.²
Luczay Andrea dr.⁴ ■ Halász Zita dr.⁴ ■ Németh Krisztina dr.⁴
Szücs Nikolette dr.⁵ ■ Kiss Róbert dr.⁵ ■ Tőke Judit dr.⁵
Sólyom János dr.³ ■ Fekete György dr.³ ■ Patócs Attila dr.^{2, 6}
Igaz Péter dr.^{1, 5} ■ Tóth Miklós dr.⁵

Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, ¹Molekuláris Medicina Kutatócsoport,
²„Lendület” Örökletes Endokrin Daganatok Kutatócsoport, Budapest
Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ³II. Gyermekgyógyászati Klinika,
⁴I. Gyermekgyógyászati Klinika, ⁵II. Belgyógyászati Klinika, ⁶Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A congenitalis adrenalis hyperplasiát 7 monogén genetikai betegség összességének tekintjük, melyekből az egyik a szteroid-21-hidroxiláz-deficientia. A congenitalis adrenalis hyperplasia összes kóroki génje a mellékvese szteroidogenezisében vesz részt. A szteroid-21-hidroxiláz-deficientia autoszomális recesszív betegség, amelyért a szteroid-21-hidroxilázt kódoló gén mutációi a felelősek. A szteroid-21-hidroxiláz gén mutációi a congenitalis adrenalis hyperplasiás esetek 95%-át okozzák. Bár az enyhe tünetekkel együtt járó nem-klasszikus szteroid-21-hidroxiláz-deficientiát ritkán diagnosztizálják, a klasszikus szteroid-21-hidroxiláz-deficientia az aldoszteron- és a kortizolelválasztás elégtelensége miatt életveszélyes sóvesztő és adrenalis krízissel járhat együtt. A klasszikus típus élethosszig tartó szteroidpótlást igényel, amely cushingoid mellékhatásokkal járhat együtt, illetve a betegség talaján jellemző komorbiditások szintén kialakulhatnak. A betegek életminősége csökkent, mortalitásuk többszöröse a betegségben nem szenvedő populációnak. A betegség diagnosztikája, következményei és a betegek egész életét végigkísérő klinikai ellátás multidiszciplináris megközelítést kíván: a gyermekgyógyászat, a belgyógyászat, az endokrinológia, a laboratóriumi medicina, a genetikai diagnosztika, a sebészet, a szülészeti-nőgyógyászat és a pszichológia szakembereinek együttes munkáját igényli.

Orv Hetil. 2018; 159(7): 269–277.

Kulcsszavak: congenitalis adrenalis hyperplasia, *CYP21A2*, sóvesztő krízis, szteroid-21-hidroxiláz-deficientia, szteroidpótlás, virilisatio

Steroid 21-hydroxylase deficiency, the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia

Congenital adrenal hyperplasia is a group of genetic diseases due to the disablement of 7 genes; one of them is steroid 21-hydroxylase deficiency. The genes of congenital adrenal hyperplasia encode enzymes taking part in the steroidogenesis of adrenal gland. Steroid 21-hydroxylase deficiency is an autosomal recessive disorder caused by mutations of the steroid 21-hydroxylase gene. The mutations of steroid 21-hydroxylase gene cause 95% of the congenital adrenal hyperplasia cases. Although the non-classic steroid 21-hydroxylase deficiency with mild symptoms is seldom diagnosed, the classic steroid 21-hydroxylase deficiency may lead to life-threatening salt-wasting and adrenal crises due to the insufficient aldosterone and cortisol serum levels. The classic type requires life-long steroid replacement which may result in cushingoid side effects, and typical comorbidities may be also developed. The patients' quality of life is decreased, and their mortality is much higher than that of the population without steroid 21-hydroxylase deficiency.

*Doleschall Márton és Török Dóra mindketten első szerzők; egyenlő mértékben járultak hozzá a közlemény elkészítéséhez.

The diagnosis, consequences and the patients' life-long clinical care require a multidisciplinary approach: the specialists in pediatrics, internal medicine, endocrinology, laboratory medicine, genetic diagnostics, surgery, obstetrics-gynecology and psychology need to work together.

Keywords: congenital adrenal hyperplasia, *CYP21A2*, salt-wasting crisis, steroid 21-hydroxylase deficiency, steroid replacement, virilization

Doleschall M, Török D, Mészáros K, Luczay A, Halász Z, Németh K, Szücs N, Kiss R, Tőke J, Sólyom J, Fekete Gy, Patócs A, Igaz P, Tóth M. [Steroid 21-hydroxylase deficiency, the most frequent cause of congenital adrenal hyperplasia]. *Orv Hetil.* 2018; 159(7): 269–277.

(Beérkezett: 2017. november 1.; elfogadva: 2017. november 29.)

Rövidítések

17-OHP = 17-hidroxi-progeszteron; 21-OH-áz = szteroid-21-hidroxiláz fehérje; 21-OHD = szteroid-21-hidroxiláz-deficiencia; ACTH = (adrenocorticotrophic hormone) adrenokortikotrop hormon; CAH = congenitalis adrenalis hyperplasia; CNV = (copy number variation) kópiaszám-variáció; *CYP21A2* = szteroid-21-hidroxiláz gén; HPA = (hypothalamic-pituitary-adrenal) hypothalamus-hypophysis-mellékvese; PCR = (polymerase chain reaction) polimeráz-láncreakció; PRA = plazmarenin-aktivitás; RCCX = *RP-C4-CYP21-TNX*; egy kromoszómarégió a régióban található génekből eredő neve (az *RP*-gén új, hivatalos neve *STK19*); SV = (simple virilizing) egyszerű virilizáló; SW = (salt-wasting) sóvesztő; TART = (testicular adrenal rest tumor) „adrenal rest” heretumor

A szteroid-21-hidroxiláz deficiencia (21-OHD) az egyik leggyakoribb monogén (mendeli) anyagcsere-betegség, amelynek oka a szteroid-21-hidroxiláz gén (*CYP21A2*) recesszív mutációi és az ezek következtében teljesen vagy részlegesen hiányzó szteroid-21-hidroxiláz-fehérje (21-OH-áz)-aktivitás. A 21-OHD a congenitalis adrenalis hyperplasia (CAH) betegségcsoport alá sorolt 7, a mellékvese kortizol-bioszintézisét érintő monogén betegség egyike [1]. A CAH-os betegek 95%-a a 21-OHD-hez tartozik, illetve a kóroki gén mellett a szteroid mintázata szintén eltér a többi CAH-betegségtől. A 21-OHD-ben az aldosteron és a kortizol teljes vagy részleges hiánya, továbbá az enzim fő szubsztrátjának, a 17-hidroxi-progeszteronnak (17-OHP), valamint az androgén hormonoknak a feleslege figyelhető meg (1. ábra). A tünetek és a klinikai osztályozás követi az érintett szteroidmetabolit-szintek eltéréseinek mértékét a fiziológiai szinttől. A klasszikus 21-OHD-ben elégtelen a kortizol, és magas az androgének szintje, ami hypoadreniához és virilizációhoz vezet. Amennyiben az enzimaktivitás hiánya olyan súlyos, hogy az aldosteronszint sem elégséges, akkor az újszülött elektrolit-egyensúlyának felborulása életveszélyes krízist okozhat, és a klasszikus 21-OHD sóvesztő (salt-wasting, SW) formájáról beszélünk. Ha elegendő aldosteron termelődik a betegben, akkor a klasszikus 21-OHD egyszerű virilizáló (simple virilizing, SV) formájával állunk szemben. A klasszikus

21-OHD elsődleges terápiája a szteroidpótlás, amely cushingoid mellékhatásokkal járhat együtt. A terápiás mellékhatások mellett jellemző komorbiditások is kialakulhatnak, mint például az osteopenia vagy a herék „adrenal rest” tumora (testicular adrenal rest tumor, TART). A mellékhatások és a komorbiditások miatt a klasszikus 21-OHD-ben szenvedő betegek életminősége jelentősen csökkent [2], és a betegek mortalitása 2–4× nagyobb, mint a betegségben nem szenvedőké [3]. A nem-klasszikus (régebben late-onset) 21-OHD-ben mind a kortizol, mind az aldosteron szintje kielégítő, de az androgének szintje kissé emelkedett, ami a klasszikus 21-OHD-nál enyhébb tüneteket okoz – ezek közé tartozik a pubarche praecox, az akne vagy a fertilitási problémák.

Nemcsak a *CYP21A2*-gén gyakori allélikus változatai idéznek elő eltérő, de a fiziológiás tartományon belüli szteroidszinteket [4], hanem a különböző *CYP21A2*-mutációk genotípus-fenotípus korrelációja is magas, tehát az egyes mutációk jól társíthatók a 21-OH-áz-aktivitáshoz és a klinikai 21-OHD-típusokhoz [5]. Az enzimaktivitás természetesen szintén szorosan összefügg a 21-OHD-típusokkal: az SW-formánál a 2 kromoszómáról kifejeződő 2-féle 21-OH-áz-fehérje-változat aktivitásából számolt össz-enzimaktivitás kisebb, mint 1%¹, az SV-formánál 1–5%, és a nem-klasszikus típusnál körülbelül 5–30% [6]. A klasszikus 21-OHD közepes incidenciával rendelkezik a monogén genetikai betegségek között. Gyakorisága világszerte 1:10 000–23 000 között változik [7], míg a magyarországi gyakoriság 1:14 000 [8, 9]. A neonatális szűrés a sóvesztő krízis miatt életmentő lehet [10], így a világ már több mint 40 országában rutinszerűen alkalmazzák a 17-OHP mérését. A nem-klasszikus 21-OHD gyakorisága 1:1000 felett van Magyarországon, de a nem-klasszikus 21-OHD-ért fele-

¹ A káros aminosavcsereket tartalmazó 21-OH-áz-fehérje-változatok enzimaktivitását az ép 21-OH-ázhoz viszonyítva fejezik ki a szakirodalomban, ahol az ép változat aktivitása 100%. Így az egészséges személyben a 2 kromoszómáról kifejeződő 2 ép 21-OH-áz-fehérje-változat össz-enzimaktivitása 200%. Didaktikai okokból ebben az összefoglalóban a 2 ép 21-OH-áz-fehérje-változat össz-enzimaktivitását 100%-nak vesszük, így az 1 ép 21-OH-áz-változat aktivitása 50%, míg a káros aminosavcsereket tartalmazó pont feleakkora lesz, mint az irodalomban feltüntetett értékek.

lős, kisebb enzimaktivitás-csökkenést okozó mutációkra homozigóta személyeknek csak a töredékében diagnosztizálják a betegséget, mivel enyhe vagy teljesen hiányzó tüneteik miatt nem ismerik fel a mutációikat.

A klasszikus 21-OHD klinikai diagnosztikája

A klasszikus 21-OHD a betegség klinikailag súlyosabb formája, amelyet 2, teljes vagy csaknem teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó *CYP21A2*-mutáció okoz. Az SW-formában a 21-OH-áz enzim aktivitásának teljes kiesése esetén sem kortizol, sem aldosteron nem termelődik. Ez egyrészt súlyos hypadreniához, másrészt sóvesztő krízis kialakulásához vezet pár hetes (1–6 hét) életkorban. A sóvesztő krízis életveszélyes állapot, fel nem ismert esetben bősőhalálhoz is vezethet [11]. Továbbá a hypothalamus-hypophysis-mellékvese (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) tengely szabályozásának eltolódása, az adrenokortikotrop hormon (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) irányába ható negatív visszacsatolás kiesése miatt androgén-tútermelés alakul ki, amely a lányújszülöttek feltűnő virilisációját (1. ábra), illetve a fiúújszülöttekben kicsit nagyobb, pigmentáltabb nemi szerveket okoz. A 21-OHD-s lányokat, virilizált külső nemi szerveik miatt, nagyobb eséllyel ismerik fel még a sóvesztő krízis előtt. Ha sem a külső nemi szervek jellege, sem a hasi ultrahang eredménye nem egyértelmű, akkor a genetikai nem meghatározásához kromoszómavizsgálat javasolt, ami támogatja a korai diagnózis felállítását. A 21-OHD-s lányújszülöttek genetikai nemének meghatározása a későbbi pszichés zavarok elkerülése szempontjából szintén kiemelt jelentőségű. A fiúk felismerése újszülöttkori tömegszűrés híján hazánkban csak akkor lehetséges, amikor a sóvesztő krízis már kialakult [12]. Továbbá a korai diagnózist zavarja, hogy a koraszülöttekben szintén gyakori az éretlen tubulusfunkció miatti nátriumvesztés, illetve lányokban a nemi szervek fejlődésének éretlensége miatt a relatív clitorishypertrophia. A sóvesztő krízist az aldosteronhiány miatt súlyos hyponatraemia, s ennek következtében agyödéma, sugárhányás, hyperkalaemia, dehidráció, valamint a kortizolhiány miatt alacsony vércukorszint, alacsony vérnyomás, sokk jellemzi. A szervezetben naponta nagyjából ezerszer annyi kortizol termelődik, mint aldosteron. A klasszikus 21-OHD SV-formájában az enzimaktivitás jelentősen csökkent, de 1%-nál magasabb, így az elégtelen kortizoltermelés mellett a mineralokortikoidtermelés még elégséges. Ekkor sóvesztés nem alakul ki, de a hypadrenia és a HPA-tengely negatív visszacsatolásának kiesése miatt fokozott virilisatio igen. A leánymagzatok esetén a nemi szervek virilizáltsága szembevetendő, a fiúcsémőket azonban szűrés nélkül a legtöbbször csak későbbi életkorban lehetséges felismerni, amikor a fokozott androgéntermelés miatt korai serdülés jegyei (pseudopubertas praecox) jelentkeznek. Ekkor a csontok

érése sokszor már oly mértékben előrehaladott, hogy a végső testmagasság a genetikailag meghatározottnál jóval alacsonyabb lesz.

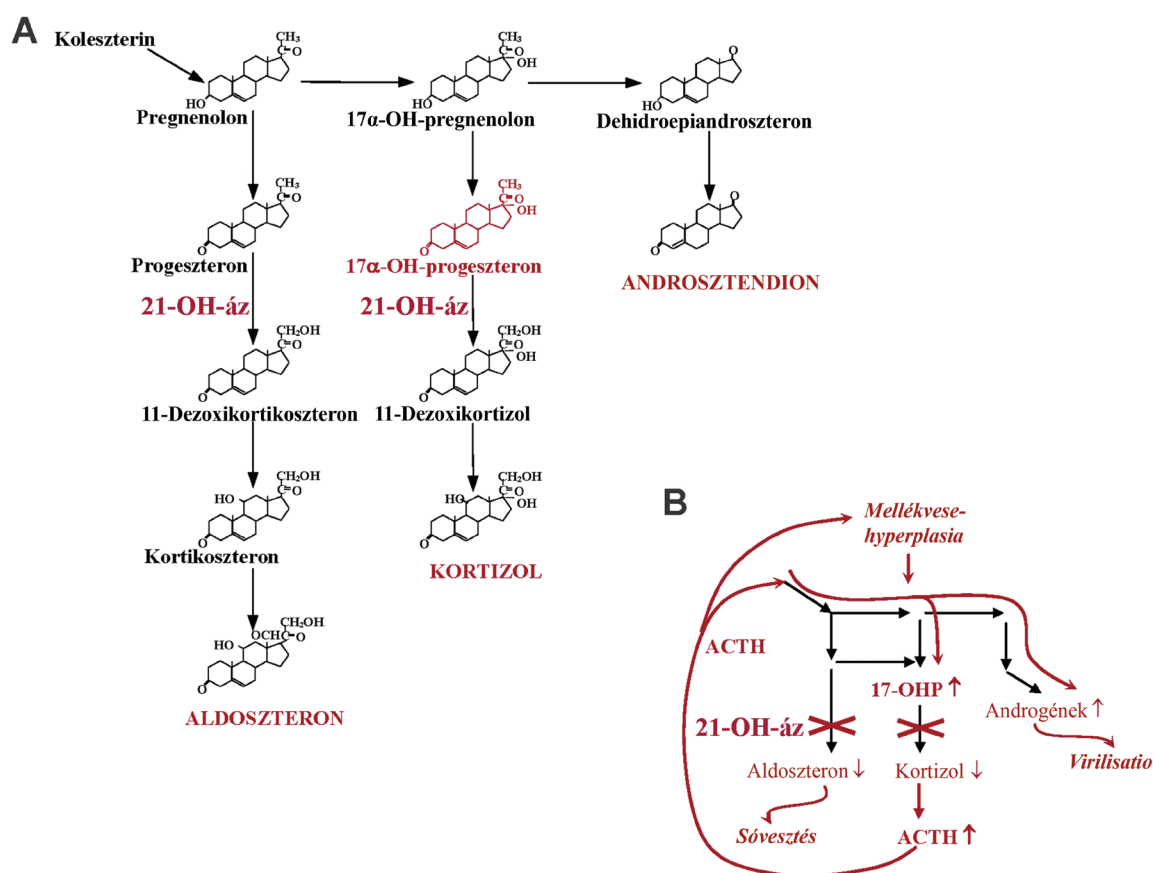
A klasszikus 21-OHD laboratóriumi diagnosztikája

Tekintettel a sóvesztő krízis életveszélyes voltára és arra, hogy az érintett fiúújszülöttekben a felismerés klinikailag, a tünetek jelentkezése előtt gyakorlatilag nem lehetséges, a világ számos országában a 21-OHD irányába történő szűrés az újszülöttkori tömegszűrés része [13]. A klasszikus 21-OHD-s újszülöttek laboratóriumi diagnosztikája a 21-OH-áz szubsztrátjának, a 17-OHP-nek magas szérumszintjén alapul, amely a legtöbb esetben 105 nmol/l koncentráció feletti, de mindig meghaladja a 36 nmol/l-t. Amennyiben a csecsemők tömegszűrése során a szűrőpapírra beszárított vércseppből mérnek magas 17-OHP-eredményt, a második, szérumból történő megerősítő vizsgálat elvégzése is feltétlenül szükséges. A 21-OHD-t kizárhatjuk, ha a terminus újszülöttnél a 17-OHP-szint kisebb, mint 3 nmol/l a születést követő 3. nap után [14, 15]. A diagnosztikát nehezíti, hogy a szteroidhormonok fiziológiás értékei életkorfüggők, különösen az első életnapokban változnak drasztikusan. Ráadásul az infekció, a stresszállapot és a fájdalom is emeli a 17-OHP-szintet. Koraszülöttekben a mellékvese érése sem fejeződött még be, a mellékvese fétalis zónája endokrinológiailag jelentéktelen szteroidokat termel nagy mennyiségben (pl. 17-hidroxi-pregnenolon), melyek szintén zavarhatják a diagnosztikát [16]. A diagnózis igazolására ACTH-stimulációs teszt, szérumból vagy vizeletből szteroidprofil vizsgálata (amennyiben lehetséges, tömegspektrometriával), valamint genetikai diagnosztika javasolt.

Ha tömegszűrés vagy az anamnesticus, illetve a klinikai leletek alapján célzott szűrés nem történik, a betegségre (főleg újszülött kisfiúknál) sóvesztő krízis hívhatja fel a figyelmet. Ilyenkor a rutin laboratóriumi leletekben nagyon alacsony nátrium-, magas kálium- és alacsony vércukorértékeket látunk, illetve alacsony aldosteron- és magas plazmareninszintek is megfigyelhetők. A súlyos klinikai tünetek mellett ezeknek a laboratóriumi leleteknek a 21-OHD-ra mint lehetséges diagnózisra kellene irányítaniuk a figyelmet.

A 21-OHD genetikai diagnosztikája

A klasszikus és a nem-klasszikus 21-OHD-betegek genetikai diagnosztikája nem tér el egymástól, ugyanakkor lényegesen komplikáltabb, mint általában a monogénes genetikai betegségeké, mivel a *CYP21A2*-gén egy multiallélikus kópiaszám-variációban (copy number variation, CNV) [17] helyezkedik el, az RCCX CNV-ben [18]. A multiallélikus CNV-kben, amelyek a humán genom legösszetettebb felépítésű régiói, 1 adott gén nemcsak



1. ábra A panel: A mellékvese szteroidogenezise. B panel: A szteroid-21-hidoxiláz-enzim-blokk helye, a klasszikus szteroid-21-hidoxiláz-deficiencia jellemző hormonális mintázata és következményei

egyszer fordulhat elő 1 kromoszómán, hanem legalább 3 különböző, gyakori kromoszómaváltozat létezik egy populációban, amelyek a gén kópiaszámaiban térnek el egymástól [19]. Például a *CYP21*-génekből lehet 1, 2 vagy 3 darab is 1 kromoszómán, amelyből a kromoszóma centromer felé eső génje funkcionálisan aktív

1. táblázat A szteroid-21-hidoxiláz-deficiencia (21-OHD) válogatott kóroki mutációi

Név	Név	dbSNP	Allél- gyakoriság egészséges szemé- lyekben Mo-n ^b	Allél- gyakoriság 21-OHD-s betegek- ben Mo-n ^b	Relatív 21-OH-áz- enzim- aktivitás ^c
P31L	c.92C>T	rs9378251	1%	4%	15%
I173N	c.518T>A	rs6475	0,0004%	6%	1%
V282L	c.844G>T	rs6471	4%	19%	10%
Q319*	c.955C>T	rs7755898	0,0002%	3%	0%
R357W	c.1069C>T	rs7769409	0,0002%	3%	0%

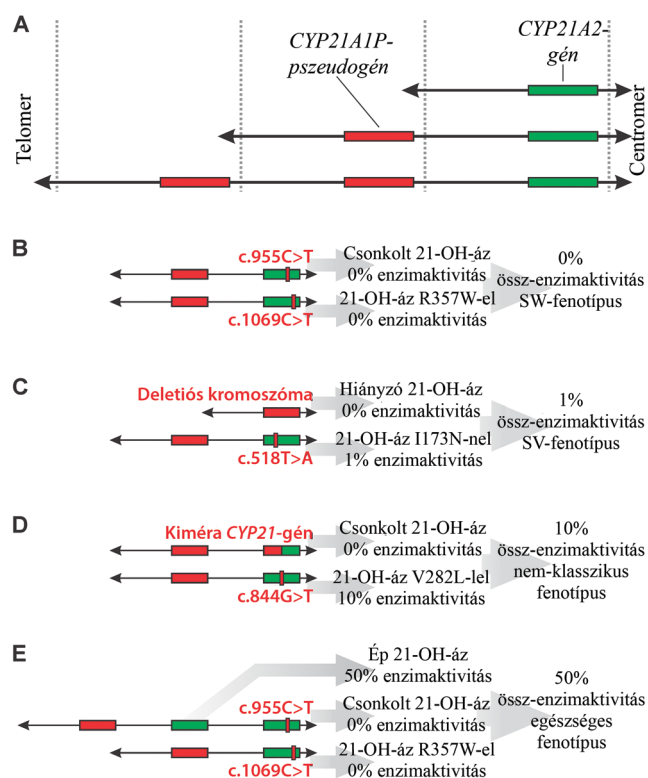
^aAz aminosavak és a nukleotidok pozícióit a legfrissebb referenciagén és a hozzá tartozó mRNS-szekvencia (RefSeqGene NG_007941.3 és NM_000500.7) alapján adtuk meg.

^bBecsült értékek.

^cAz ép szteroid-21-hidoxiláz enzim (21-OH-áz) aktivitását 50%-nak véve, és ehhez viszonyítva az aminosavcserét tartalmazó fehérjeváltozat aktivitása.

CYP21A2-gén, amíg 0-tól 2-ig terjed az adott kromoszómán a számos kóroki mutációt hordozó, ezért funkcionálisan inaktív *CYP21A1P*-pseudogének száma (1. táblázat, 2/A ábra). Az ember testi sejtjeiben így a legtöbbször 2-től 6-ig terjed a *CYP21*-kópiaszám, ezekből általában 2 kópia az aktív *CYP21A2*-gén.

Ha a két aktív *CYP21A2*-kópiában jelen van 1-1 jelentős enzimaktivitás-vesztéssel járó mutáció, akkor a klasszikus 21-OHD, más monogén autoszomális recesszív betegségekhez hasonló módon, manifesztálódik (2/B ábra). A 21-OHD formáját a mutációk károsító hatása után még megmaradt 21-OH-áz-aktivitás határozza meg; a legtöbbször 1 teljes és 1 részleges enzimaktivitás-vesztéssel járó mutáció már nem-klasszikus 21-OHD-t okoz. A *de novo* mutációk aránya 1–2% [20, 21], tehát az esetek túlnyomó részében már a betegek egészséges szülei is megtalálhatóak a kóroki mutációk heterozigóta formában. A különböző pontmutációk okozzák összességében a 21-OHD-esetek többségét (2. táblázat, 2/B ábra), amelyek standard genetikai diagnosztikai módszerekkel jól vizsgálhatók [22, 23]. Az egyes pontmutációk gyakorisága viszont általában alacsony, ezért a legtöbbször 2 különböző pontmutáció figyelhető meg a beteg 2 kromoszómáján (összetett heterozigótaság, compound heterozygosity). Az egyszerű felépítésű genomrégiókkal szemben a 21-OHD pontmutációinak döntő része a



2. ábra

Az aminosavak és nukleotidok pozícióit a legfrissebb referenciagén és a hozzá tartozó mRNS-szekvencia (RefSeqGene NG_007941.3 és NM_000500.7) alapján adtuk meg. Az ép szteroid-21-hidroxiláz enzim (21-OH-áz) aktivitását 50%-nak vesszük, és ehhez viszonyítva adjuk meg a károsodott 21-OH-áz-fehérje-változatok aktivitását. Az össz-enzimaktivitás a 2 kromoszómáról származó két 21-OH-áz-fehérje-változat aktivitásának az összessége. A panel: Az RCCX kópiaszám-variáció leggyakoribb kromoszómaváltozatai 1, 2, vagy 3 darab hordozott szteroid-21-hidroxiláz génnel (*CYP21*). 1 funkcionálisan aktív gén (*CYP21A2*) és 0, 1 vagy 2 funkcionálisan inaktív pszeudogén (*CYP21A1P*) található egy adott kromoszómaváltozaton. B panel: 1-1, teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutáció található 1 beteg 2 kromoszómájának 2 *CYP21A2*-génjében, amelyek a klasszikus 21-hidroxiláz-deficiencia (21-OHD) sóvesztő (salt-wasting, SW) formájához vezetnek. C panel: 1 teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó deletiós (*CYP21A2*-gén nélküli) kromoszómaváltozat és 1 nem teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutációt hordozó *CYP21A2*-gén található a beteg másik kromoszómáján, amelyek a klasszikus 21-OHD egyszerű virilizáló (simple virilizing, SV) formájához vezetnek. D panel: 1 teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó kiméra *CYP21*-gén és 1 nem teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutációt hordozó *CYP21A2*-gén található egy beteg 2 kromoszómáján, amelyek nem-klasszikus 21-OHD-hez vezetnek. E panel: Az egyik kromoszómán 1 teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutációt hordozó és 1 mutációmentes *CYP21A2*-gén található, a másik kromoszómán 1 teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutációt tartalmazó *CYP21A2*-gén található. Annak ellenére, hogy a személy 2 teljes enzimaktivitás-vesztéssel járó pontmutációt hordoz 2 külön kromoszómán, a 3. *CYP21A2*-kópia elegendő 21-OH-áz-aktivitást biztosít az egészséges fenotípus kialakulásához.

multiallélikus CNV-kre jellemző módon, nem-allélikus génkonverzióval keletkezik, amelynek során a kóroki mutációk a *CYP21A1P*-pseudogénről kerülnek át az aktív *CYP21A2*-génre [24]. A pontmutációk ritkábban az egyszerű felépítésű genom régiókra jellemző módon

(például nukleotidszubsztitúcióval) is létrejöhetnek, de a 21-OHD magas előfordulási aránya a CAH-betegség-csoporton belül a multiallélikus CNV-kre specifikus mutációs mechanizmusok következménye, melyek aktivitása hozzáadódik az egyszerű felépítésű genom régiókra is jellemző alap mutációs aktivitáshoz.

A nem-allélikus génkonverzió mellett az egyenlőtlen átkereszteződés szintén a multiallélikus CNV-kre jellemző mutációs mechanizmus, amely egy kromoszómáról a teljes *CYP21A2*-t eltüntetheti (2/C ábra). Az így keletkező deletiós mutáció gyakorisága nagyjából megegyezik a leggyakoribb pontmutációéval. Megbízható észlelésükhöz olyan molekuláris genetikai metodika (például kvantitatív polimeráz-láncreakció [polymerase chain reaction, PCR] [25]) szükséges, amely a *CYP21A2*-kópiaszámot megbízhatóan képes mérni. A deletiós kromoszómák keletkezésén kívül, egyenlőtlen átkereszteződéssel a *CYP21A2*-génnek egy szakasza is kicserélődhet a *CYP21A1P*-pseudogén megfelelő szakaszára (2/D ábra). Az így létrejött kiméra *CYP21*-gén a kicserélődött szakasz hosszától függően kevesebb vagy több, a pszeudogénből származó kóroki mutációt tartalmazhat. A kiméra gének mutációinak pontos meghatározása RCCX-CNV-specifikus molekuláris genetikai metodikák (például allélspecifikus long-range PCR [26]) használatát igényli, amelyek nem részei a rutin genetikai diagnosztikának. Szintén RCCX-CNV-specifikus metodikát igényel, és nagyban megnehezíti a 21-OHD genetikai diagnosztikáját, hogy 1 kromoszómán a szokásos 1 *CYP21A2*-kópia mellett ritkábban még 1 *CYP21A2*-kópia is lehet (2/E ábra). Összesen így 3 *CYP21A2*-kópia van egy személyben, és ezek közül hiába hordoz 2 kópia 1-1 kóroki mutációt, az egyén a 2 kóroki mutáció ellenére egészséges, mivel a mutációmentes kópia megfelelő enzimaktivitást biztosít [27].

2. táblázat

Kezelési minta a klasszikus szteroid-21-hidroxiláz-deficiencia kezelésére és gondozására gyermekkorban

	Napi összdózis	Napi elosztás	Monitorozás
Glükokortikoid: hidrokortizon tabletta	10–15 mg/m ² /nap	3–4 részben	Androsztendion, tesztoszteron, 17-OHP, ACTH növekedési sebessége, testsúly, évente csontkor
Mineralokortikoid: fludrokortizon tabletta	0,05–0,2 mg/nap	1–2 részben	Na, K, PRA
Konyhasó pótlás kisdedkorban	1–2 g naponta	Étkezések között elosztva	Na, K, PRA

Terápia gyermekkorban

A 21-OHD-s betegek gondozása már a gyermekkorban multidiszciplináris feladat; a gyerekorvos mellett endokrinológus, sebész, pszichológus, szülész-nőgyógyász bevonására is szükség van. A 21-OHD hormonális kezelésének alapja a glükokortikoid-, valamint szükség esetén a mineralokortikoidpótlás. Ezek célja egyrészt a hiányzó hormonhatások pótlása, másrészt a felborult szabályozás helyreállítása, ezáltal a fokozott androgéntermelés visszaszorítása. Ha a klinikai kép alapján a 21-OHD felmerül, és a 17-OHP nem megnyugtatóan alacsony, biztonságosabb a kezelést megkezdeni, majd az állapot rendeződése után, ha az ellenőrző vizsgálatok a 21-OHD-t kizárják, a terápiát elhagyni. A virilizált kislányoknak genitoplasztika végzésére lehet szükségük [28], gyakran több lépésben (kisdéd-, majd serdülőkorban). Fontos, hogy ennek elvégzése az ilyen betegek ellátásában jártas centrumokban történjen. Bilaterális adrenalectomia csak az igazoltan autonómmá váló esetekben javasolható, miután ez potenciálisan életveszélyes, gyógyszerfüggő állapotot idéz elő.

Az SW-gyerekeknek mind glükokortikoid-, mind mineralokortikoid-, mind sópótlásra szükségük van az első években. A terápiás dózis beállítása szoros kontrollt és finom adagolást igényel. Az elégtelen hormonpótlás hypadreniás krízishez, fokozott virilisatiohoz és alacsony végső testmagassághoz vezethet, míg a túlkezelés elhízást, hypertóniát és növekedési elmaradást okozhat. Az aktív növekedés ideje alatt glükokortikoidpótlásra a rövid felezési idejű, ezáltal finomabban adagolható hidrokortizon javasolt, kezdetben napi 4, majd napi 3 adagban. Mivel a szubsztitúció mellett androgénszuppresszióra is törekedni kell, a klasszikus 21-OHD-gyermekek valamivel magasabb napi hidrokortizondózist (napi 10–15 mg/m²) igényelnek, mint az egyéb okból kialakult Addison-kórban szenvedő betegek, de a 20 mg/m²-es dózis átlépése nem javasolt. Csecsemőkorban a glükokortikoidigény átmenetileg magasabb lehet. A mineralokortikoid pótlása sóvesztésre utaló jelek nélkül is ajánlott, csökkenti a glükokortikoidigényt. Sóvesztés esetén az étkezések során konyhasópótlás is javasolt az első életévben, később elegendő a szabad sózás biztosítása. A glükokortikoidpótlás beállítása elsősorban a klinikai kép, a növekedési sebesség és a csontkor évenkénti ellenőrzésén, továbbá a hormonvizsgálatokra (tesztoszteron, androsztendion, ACTH és 17-OHP) alapozva történhet. A hormonszintek teljes normalizálása nem javasolt, mert túlkezeléshez vezethet, ajánlott az androgéneket valamivel a normáltartomány fölött tartani. A mineralokortikoid- és sópótlást a szérumelektrolitok és a plazmareninaktivitás (PRA) mérésével ellenőrizhetjük.

A serdülőkor több szempontból is kihívást jelent a 21-OHD-s betegek kezelésében. Serdülőkorban megnő a glükokortikoidok clearance-e, ezáltal a hidrokortizonigény is nőhet. A gyógyszeresedési fegyelem ebben a korban általában romlik. A fiúbetegeknél a herék ultra-

hangos szűrése TART irányában 10 éves kor után javasolt [29]. Az érintett lányoknál második sebészi beavatkozásra lehet szükség. A nemi szerepek megtanulása, önmaguk elfogadása sokszor az átlagosnál küzdelmesebb, ezért nyílt kommunikációra, szakszerű és támogató válaszokra van szükségük, illetve esetenként pszichológus bevonása is indokolt.

A serdülőkor végén, a növekedés lezárulásával a glükokortikoidpótlás hosszabb hatású, napi egyszer alkalmazható glükokortikoidkészítménnyel (például dexametazon) is kielégítően megoldható. Az életkor előrehaladtával, valószínűleg az extraadrenalis 21-OH-áz-aktivitás növekedése miatt, a mineralokortikoidigény csökken, a sópótlás elhagyható.

Interkurrens betegség során, a *per os* gyógyszerelés lehetetlenné válása esetén vagy súlyos biológiai stresszállapotban a 21-OHD-s beteg mellékveséje nem tudja a fiziológias stresszválaszhoz elengedhetetlen kortizolnövekedést biztosítani, ezért stresszdózisú hidrokortizon adására van szükség. Az újszülöttkori sóvesztő krízistől eltekintve a mellékvesekrízis gyakorisága 4–5/100 beteg/év [30], amely a mai ellátási körülmények között is végződhet a beteg halálával [31]. A hidrokortizonadag emelése (6–8×-i alkalmazás szájon át a szokásos 3–4×-i helyett) javasolt lázas betegség esetén. Ha a szájon keresztüli gyógyszerbevitel akadályozott (például hányás, gastroenteritis, műtét, súlyos trauma, dehidráció során), stresszdózisú vénás vagy intramuscularis hidrokortizon adására van szükség, csecsemőkben 25 mg, 1–6 éves korban 50 mg, 6 év felett 100 mg bolusban, mely szükség esetén (továbbra is fennálló hypotensio, hypoglykaemia, elektroliteltérés) ismételtethető. A vénás elektrolit- és cukorpótlásról is gondoskodni kell. Pszichés stresszhelyzetben (pl. verseny, vizsga) a szteroiddózis emelése nem javasolt [32].

A kísérletes terápiák gyermekkorban a növekedésükben súlyosan érintett (<2,25 SD) gyermekek esetében javasolhatók. A négyes kombináció a glükokortikoid- és mineralokortikoidpótlás mellett antiandrogén hatású flutamidot és aromatáz-inhibitor tesztolaktont tartalmaz. A glükokortikoidok által kifejtett szuppresszió mellett ez a kombináció aktívan is csökkenti az androgénképződést és -hatást a korai csontérés lassítása céljából. A késleltetett kioldódású hidrokortizonkészítmény fázis II. vizsgálata a végéhez közelít [33], a készítménytől a glükokortikoidpótlás minőségének jelentős javulását várjuk. A magyarországi forgalomba kerülés ideje egyelőre ismeretlen.

Terápia felnőttkorban

A klasszikus 21-OHD-ben szenvedő felnőttek terápiájának alapvető célja azonos a gyermekekével; a megfelelő glükó- és mineralokortikoidpótlás a hypadrenia kiküszöbölésére, illetve a feleslegben termelődő kortikotropin-felszabadító hormon és az ACTH csökkentésén keresztül az androgénszintek kontrollálása. Általában nehéz

hosszú távra beállítani a hormonpótlást túlkezelés nélkül, ezért a betegekben manifesztálódhatnak a Cushing-kór tünetei, mint például a csontritkulás és az elhízás. Bár a gyermekeknél a genetikai diagnózison alapuló SW- és SV-besorolás az esetek többségében jól meghatározza a glükó- és mineralokortikoidpótlás szükségességét, felnőttekben a genotípus-fenotípus korreláció már jóval gyengébb; nemritkán előfordul, hogy a gyermekkorban alkalmazott mineralokortikoidpótlás elhagyható, azaz az SW- és SV-terminusnak a figyelembevétele félrevezető lehet.

A glükokortikoidpótlásra több szteroidkészítményből lehet választani. A hidrokortizon alkalmazása napi 15 és 30 mg közötti összdózisban, rendszerint napi 3 részletben történik. Nagyobb adagot ajánlott kora reggel alkalmazni, amellyel az adagolás jobban követi a természetes diurnális ritmust. A kezelőorvos feladata a cushingoid tünetek jelentkezésének időben történő észlelése és szükség esetén a dóziscsökkentés. A dexametazon napi egyszer, rendszerint este alkalmazzuk, dózisa 0,25 és 1 mg között változhat. Dexametazonnal nem biztosítható a diurnális ritmus, ezért a dexametazonnal kezelt betegek jóval gyakrabban cushingizálódnak, mint a hidrokortizonnal kezelték. További lehetőséget jelent a prednizolon alkalmazása, illetve a kombinációs hormonpótlás szintén ideális módszer lehet. A megfelelő terápiás stratégia felépítéséhez lépcsőzetes gyógyszeradagolási séma (3. táblázat) nyújthat segítséget [34]. A reggeli órákban mért magasabb szérumszintű ACTH, illetve a cushingoid tünetek megjelenése nyújt támpontot az egyik lépésről a következőre történő váltáshoz. A késleltetett kioldódású hidrokortizont tartalmazó készítmény forgalomba kerülése a felnőttek glükokortikoidkezelésének változását szintén magával hozhatja majd. Az új készítménnyel történő glükokortikoidpótlás minden korábbi *per os* kezelési rendszernél jobban utánozza a kortizol diurnális ritmusát, ami különösen előnyös a 21-OHD-s betegek hyperandrogenismusának mérséklése szempontjából. Az élettani stressz állapotokban, de még inkább a súlyos interkurrens betegségek idején a napi adagnak – az állapot súlyosságának függvényében történő – növelése szükséges, vagy stresszdózisú, 100 mg hidrokortizon bolus, parenterális beadására lehet szükség. Mineralokortikoidpótlásra napi 0,05–0,2 mg fludrokortizon javasolt, amely

a K^+ szérumszintje mellett a normális vérnyomásértékeket és a PRA-t is fenntartja. Éppúgy, mint a gyermekeknél, a szteroidpótlás hatékonyságának rendszeres laboratóriumi monitorozása szükséges. A laboratóriumi monitorozás mellett a fizikális vizsgálat, vérnyomásmérés, hasi és hereultrahang, esetenként csontsűrűségmérés is része a betegkövetésnek.

A 21-OHD-ben szenvedő nőbetegek terhesség alatti gondozását ideális esetben az endokrinológus és a szülész-nőgyógyász szakorvos közösen látja el [32]. Megfelelő hormonpótlással normális menstruációs ciklus és terhesség is kialakulhat. A csekély számú irodalmi adat alapján a 21-OHD-ben szenvedő nőbetegek terhessége során az addig jól beállított hidrokortizon-, prednizolon- és mineralokortikoidpótlás ritkán igényel változtatást, amennyiben a gyermek apja bizonyítottan nem hordoz 21-OHD-mutációt, tehát a magzat szinte biztosan egészséges. (Jelenleg problematikus és átfogó konszenzus nélküli kérdéskör a prenatális glükokortikoidpótlás a beteg vagy 21-OHD-mutációt hordozó szülők magzatában. A kérdéskör tárgyalása meghaladja a jelen összefoglaló kereteit.) A terhesség előtt dexametazonnal kezelt betegeknél javasolt áttérni hidrokortizon alkalmazására, mert a dexametazon átjut a placentán, és az egészséges magzat mellékvese-alulműködését okozhatja. Terhesség alatt az esetleg szükséges dózisemelés a panaszok és a klinikai tünetek (fáradékonyság, hypotonia stb.) alapján történhet. A jelenlegi álláspont szerint genitális plasztikai műtéten átesett 21-OHD-betegek hüvelyi szülése nem javasolt. 21-OHD-s terhes szülésekor emelt dózisú hidrokortizont alkalmazunk az élettani stressz állapotainak megfelelően: a szülés beindulásától a szülést követő 24. óráig 6–12 óránként 100 mg hidrokortizon adása javasolt lassú cseppinfúzióban [35].

A klasszikus 21-OHD-nek és a beteg egész életében folyamatosan tartó hormonpótlásnak nemtől független és függő következményei vannak. A felnőtt betegek 40%-a mutat osteopeniát, illetve 5–10% közötti arányuk osteoporosist. A csontsűrűség csökkenése már fiatal felnőtt korban is észlelhető, és D-vitamin-hiánnyal társulhat. Az obes betegek aránya szintén 40% körülire tehető. A 21-OHD-s betegekben gyakori az egy- vagy kétoldali mellékvesekéreg-daganat és a myelolipoma is. Nagyméretű mellékvesetumor esetében adrenalectomia mérlelendő. A fertilitás mindkét nemben különböző okokból, de csökkent.

Nőkben a mellékvese-eredetű progeszteron a progeszteron alapú fogamzásgátlókhoz hasonlóan negatívan befolyásolja a méhnyak és az endometrium működését, a petefészkek alulműködése az ovuláció elmaradásával járhat. A korábbi genitoplasztika minősége szintén kedvezőtlenül érintheti a termékenységet, ezért további genitoplasztikai műtét egészítheti ki a gyógyszeres terápiát. Mindemellett a kozmetikai problémáktól (akne, hirsutismus) a menstruációs zavarokig terjedően különböző, az abnormális nemihormon-szintekkel társuló tünetek jelentkezhetnek.

3. táblázat | Klasszikus szteroid-21-hidroxiláz-deficienciában szenvedő felnőtt betegek glükokortikoidkezelésének lépcsőfokai (Auchus nyomán, módosítva [31])

	Glükokortikoid	Napi elosztás	Napi összdózis
1. lépcső	Hidrokortizon	2–3 részben	15–30 mg
2. lépcső	Hidrokortizon + prednizolon vagy dexametazon	2–3 részben + lefekvés előtt	15–25 mg + 1–2,5 mg vagy 0,1–0,5 mg
3. lépcső	Prednizolon	2–3 részben	5–10 mg
4. lépcső	Dexametazon	1–2 részben	0,5–2 mg

A 21-OHD-s férfiak terméketlenségének egyik oka a hypogonadismus, amely a mellékvese-eredetű hyperandrogenismus következtében kialakuló gonadotropin-szuppresszió miatt jön létre. A másik ok a TART, amely nehezen kezelhető, és többnyire irreverzibilis következményekkel jár. Mai ismereteink szerint a TART daganat a magzati fejlődés során a testisek állományába került adrenocorticalis sejtekből alakul ki. Kialakulásában a glükokortikoidok aluldozírozása miatti fokozott ACTH-stimuláció mellett fokozott luteinizáló hormon hatásának is szerepet tulajdonítanak. A glükokortikoidpótlás dózisának emelésére a TART daganat növekedése megszűnik, nemritkán a daganat mérete csökken, ezért ezeket a daganatokat rendszerint konzervatív módon kell kezelni [36].

Nem-klasszikus 21-OHD

A *CYP21A2*-gén mutációi, melyek a fehérjetermékek össz-enzimaktivitásának 5–30%-ra csökkenéséhez vezetnek, nem-klasszikus 21-OHD-t okozhatnak. Az enyhébb, de még kóros enzimaktivitás-csökkenést okozó mutációk hordozóinak prevalenciája 0–15% között változik a különböző európai egészséges populációkban [37], amelybe jól illeszkedik a magyar hordozók 5%-os becsült gyakorisága. A hordozók prevalenciájából becsülve az enyhébb, de még kóros enzimaktivitás-csökkenést okozó mutációkra homozigóta személyek gyakorisága 1:400 köré tehető Magyarországon, ami kb. 20–30 ezer nem-klasszikus 21-OHD-beteget jelenthetne elméletben. Ha pusztán a genetikai statust vesszük figyelembe, ez az egyik leggyakoribb genetikai betegség, de a kórkép a legtöbb esetben nem kerül felismerésre, mivel az érintett személyek általában tünetmentesek, vagy csak enyhe tünetek jelentkeznek náluk. Az azonosított betegek körében az 1 teljes és az 1 enyhébb enzimaktivitás-csökkenését okozó mutációt hordozó betegek jelentősen felül vannak reprezentálva a 2 enyhébb enzimaktivitás-csökkenését okozó mutációt hordozókhoz képest [5], mivel az előbbi csoportban alacsonyabb 21-OH-áz-össz-enzimaktivitás marad meg, amelynek tünetei gyakrabban manifesztálódnak és könnyebben felismerhetők. Az alacsonyabb 21-OH-áz-enzim-aktivitás esetében a mellékvesekéreg-eredetű androgén hormonok mennyisége megnő, ami nőkben pubarche praecoxot, akné, hirsutismust, alopeciát, oligomenorrhoeát és infertilitást okozhat [38]. A nem-klasszikus 21-OHD-beteket nemritkán helytelenül polycystás petefészek betegséggel diagnosztizálják [39, 40]. Férfiakban a kórkép a legtöbbszor nem okoz észlelhető tünetet [41]. A klasszikus 21-OHD-re jellemző TART és a mellékvesetumor ritkán nem-klasszikus 21-OHD-ben is megjelenhet.

Nem-klasszikus 21-OHD-ben a laboratóriumi diagnosztika arany standardja az ACTH-stimuláció utáni 17-OHP-szint (>30 – 45 nmol/l), amelyet kiegészíthet az ACTH-stimuláció utáni kortizoleredmény értékelése (<500 nmol/l). Jellegetes a stimuláció után mért

17-OHP és kortizolszintek aránytalansága: a 17-OHP-szint az alapértékhez képest nagyobb mértékben, míg a kortizolérték kevésbé emelkedik. A hormonvizsgálatok eredményét a genetikai diagnózis teszi teljessé.

A nem-klasszikus 21-OHD kezelése a tünetek megszüntetésére irányul a lehető legalacsonyabb dózisu glükokortikoidpótlás formájában. A betegek hosszú távú hormonkezelése általában kerülendő, mivel a glükokortikoidpótlás súlyosbíthatja a tüneteket, illetve elhízással, inzulinrezisztenciával, hypertóniával és osteoporosisal járó iatrogén Cushing-szindróma kialakulásához vezethet. Ezért a glükokortikoidpótlásban részesülő betegek rendszeres monitorozása ajánlott. Helyesen beállított glükokortikoidpótlás mellett jelentős életminőségromlást vagy a mortalitás kockázatának növekedését eddig nem írták le a nem-klasszikus 21-OHD-ben.

Anyagi támogatás: A jelen összefoglaló közlemény dr. Doleschall Márton Bolyai János Kutatási Ösztöndíjának támogatásával készült.

Szerzői munkamegosztás: D. M., T. D., T. M., P. A.: A téma kidolgozása. D. M., N. K., F. Gy., P. A.: A molekuláris genetikai diagnosztikai feladatok összefoglalása. D. M., T. D., L. A., H. Z., Sz. N., K. R., T. J., I. P., T. M.: A klinikai rész összefoglalása. D. M., T. D., M. K., S. J., P. A.: A laboratóriumi diagnosztika összefoglalása. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2017; 390: 2194–2210.
- [2] Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, et al. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 4429–4438.
- [3] Falhammar H, Frisen L, Norrby C, et al. Increased mortality in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E2715–E2721.
- [4] Doleschall M, Szabó JA, Pázmándi J, et al. Common genetic variants of the human steroid 21-hydroxylase gene (*CYP21A2*) are related to differences in circulating hormone levels. *PLoS ONE* 2014; 9: e107244.
- [5] New MI, Abraham M, Gonzalez B, et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: 2611–2616.
- [6] Han TS, Walker BR, Arlt W, et al. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10: 115–124.
- [7] White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev*. 2000; 21: 245–291.
- [8] Ferenczi A, Garami M, Kiss E, et al. Screening for mutations of 21-hydroxylase gene in Hungarian patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84: 2369–2372.

- [9] Török D, Eckhardt G, Sólyom J. Twenty years experience in rapid identification of congenital adrenal hyperplasia in Hungary. *Eur J Pediatr*. 2003; 162: 844–849.
- [10] Gidlöf S, Falhammar H, Thilen A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1: 35–42.
- [11] Strnadova KA, Votava F, Lebl J, et al. Prevalence of congenital adrenal hyperplasia among sudden infant death in the Czech Republic and Austria. *Eur J Pediatr*. 2007; 166: 1–4.
- [12] Török D, Eckhardt G, Sallay É, et al. Retrospective study on the feasibility of neonatal screening of 21-hydroxylase deficiency in Hungary. [Retrospektív vizsgálat a 21-hidroxiláz-defektus neonatalis szűrési lehetőségéről Magyarországon.] *Gyermekgyógyászat* 2003; 54: 383–389. [Hungarian]
- [13] Votava F, Török D, Kovács J, et al. Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152: 869–874.
- [14] Falhammar H, Wedell A, Nordenström A. Biochemical and genetic diagnosis of 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine* 2015; 50: 306–314.
- [15] Olgemöller B, Roscher AA, Liebl B, et al. Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 5790–5794.
- [16] Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr*. 2014; 57: 425–433.
- [17] Handsaker RE, Van Doren V, Berman JR, et al. Large multiallelic copy number variations in humans. *Nat Genet*. 2015; 47: 296–303.
- [18] Yang Z, Mendoza AR, Welch TR, et al. Modular variations of the human major histocompatibility complex class III genes for serine/threonine kinase RP, complement component C4, steroid 21-hydroxylase CYP21, and tenascin TNX (the RCCX module). A mechanism for gene deletions and disease associations. *J Biol Chem*. 1999; 274: 12147–12156.
- [19] Conrad DF, Pinto D, Redon R, et al. Origins and functional impact of copy number variation in the human genome. *Nature* 2010; 464: 704–712.
- [20] Koppens PF, Smeets HJ, de Wijs IJ, et al. Mapping of a de novo unequal crossover causing a deletion of the steroid 21-hydroxylase (*CYP21A2*) gene and a non-functional hybrid tenascin-X (*TNXB*) gene. *J Med Genet*. 2003; 40: e53.
- [21] Baumgartner-Parzer SM, Fischer G, Vierhapper H. Predisposition for *de novo* gene aberrations in the offspring of mothers with a duplicated *CYP21A2* gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 1164–1167.
- [22] Patocs A, Toth M, Barta C, et al. Hormonal evaluation and mutation screening for steroid 21-hydroxylase deficiency in patients with unilateral and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. 2002; 147: 349–355.
- [23] Luczay A, Török D, Ferenczi A, et al. Potential advantage of N363S glucocorticoid receptor polymorphism in 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 859–864.
- [24] Collier S, Tassabehji M, Sinnott P, et al. A *de novo* pathological point mutation at the 21-hydroxylase locus: implications for gene conversion in the human genome. *Nat Genet*. 1993; 3: 260–265.
- [25] Szabó JA, Szilágyi A, Doleschall Z, et al. Both positive and negative selection pressures contribute to the polymorphism pattern of the duplicated human *CYP21A2* gene. *PLoS ONE* 2013; 8: e81977.
- [26] Bánlaki Z, Szabó JA, Szilágyi A, et al. Intraspecific evolution of human RCCX copy number variation traced by haplotypes of the *CYP21A2* gene. *Genome Biol Evol*. 2013; 5: 98–112.
- [27] Doleschall M, Luczay A, Koncz K, et al. A unique haplotype of RCCX copy number variation: from the clinics of congenital adrenal hyperplasia to evolutionary genetics. *Eur J Hum Genet*. 2017; 25: 702–710.
- [28] Luczay A. Medical care of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency (CAH 21-OHD) in everyday practice. [A congenitalis adrenalis hyperplasia 21-hidroxiláz-hiány (CAH 21-OHD) ellátása a mindennapi gyakorlatban.] *Gyermekgyógyászat* 2013; 64: 174–177. [Hungarian]
- [29] Sólyom E, Ságodi L, Borbás É, et al. “Testicular tumor” in young patients with congenital adrenal hyperplasia. [Fiatal, sóvesztő adrenogenitalis szindrómás betegek „testicularis tumora”.] *Gyermekgyógyászat* 2003; 54: 447–457. [Hungarian]
- [30] Reisch N, Willige M, Kohn D, et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167: 35–42.
- [31] Stewart PM, Biller BM, Marelli C, et al. Exploring inpatient hospitalizations and morbidity in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 4843–4850.
- [32] Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4133–4160.
- [33] Mallappa A, Sinaii N, Kumar P, et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with classic congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 1137–1145.
- [34] Auchus RJ. Management considerations for the adult with congenital adrenal hyperplasia. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 408: 190–197.
- [35] Tóth M. Endocrine diseases. In: Papp Z. (ed.) Medical care during pregnancy. [Endokrinológiai betegségek. In: Papp Z. (szerk.) A várandósgondozás kézikönyve.] Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2016; pp. 427–437. [Hungarian]
- [36] Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009; 2009: 624823.
- [37] Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine* 2015; 50: 32–50.
- [38] Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Ayalon I, et al. The many faces of non-classic congenital adrenal hyperplasia. *Isr Med Assoc J*. 2017; 19: 317–322.
- [39] Pall M, Azziz R, Beires J, et al. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. 2010; 94: 684–689.
- [40] Gődény S, Csenteri O. Importance of the interdisciplinary, evidence-based diagnosis of polycystic ovary syndrome. [A policisztás ovarium szindróma interdiszciplináris, bizonyítékokon alapuló diagnosztikájának fontossága.] *Orv Hetil*. 2014; 155: 1175–1188. [Hungarian]
- [41] Nandagopal R, Sinaii N, Avila NA, et al. Phenotypic profiling of parents with cryptic nonclassic congenital adrenal hyperplasia: findings in 145 unrelated families. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164: 977–984.

(Patócs Attila dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu)